



С.В. Андрєєва^{1, 2 *}, 
 К.В. Корець^{1, 2}, 
 І.М. Скороход², 
 І.Р. Гартовська³, 
 У.І. Мельник⁴ 

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІЛЬКІСНИХ ТА СТРУКТУРНИХ АНОМАЛІЙ ХРОМОСОМ НА ЧАС ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ ТА РЕЦИДИВАХ ГОСТРИХ МІЄЛОЇДНИХ ЛЕЙКЕМІЙ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини,
 гематології та онкології Національної академії медичних наук України»¹

вул. Юрія Ілленка, 53, Київ, 04050, Україна

ТОВ Медична лабораторія «Інститут медичної молекулярної діагностики»²

вул. Квітки Цісик, 40, Київ, 04075, Україна

КНП Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер»³

вул. Загорівська, 1, Київ, 04106, Україна

КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9»⁴

вул. Ризька, 1, Київ, 04112, Україна

SI "National Research Center for radiation medicine,

hematology and oncology of the national academy of medical science of Ukraine"¹

Yuriia Illienka str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Limited Liability Company «Institute of medical molecular diagnostics»²

Kvitky Tsysyk str., 40, Kyiv, 04075 Ukraine

Municipal Non-Profit Enterprise of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Oncology Dispensary"³

Zahorivska str., 1, Kyiv, 04106, Ukraine

Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital No. 9"⁴

Ryzhka str., 1, Kyiv, 04112, Ukraine

*e-mail: office@immd.kiev.ua

Цитування: *Медичні перспективи*. 2025. Т. 30, № 2. С. 140-148

Cited: *Medicni perspektivi*. 2025;30(2):140-148

Ключові слова: аномалії хромосом, гострі мієлоїдні лейкемії, встановлення діагнозу, рецидиви

Key words: chromosomal abnormalities, acute myeloid leukemias, diagnosis making, relapse

Реферат. Порівняльна характеристика кількісних та структурних аномалій хромосом на час встановлення діагнозу та рецидивах гострих мієлоїдних лейкемії. Андрєєва С.В., Корець К.В., Скороход І.М., Гартовська І.Р., Мельник У.І. Гострі мієлоїдні лейкемії (ГМЛ) – гетерогенна група новоутворень кровотворної тканини, для визначення підтипів яких проводять цитоморфологічні й цитохімічні дослідження, імунофенотипування, цитогенетичні та молекулярно-генетичні тестування. Численні генетичні дослідження визначили критерії діагностики та прогнозу перебігу захворювання, які відіграють вирішальну роль в алгоритмах стратифікації клінічних груп ризику, що, у свою чергу, сприяє вибору оптимальної тактики лікування. Однак ефективність хіміотерапії може втрачати своє значення у зв'язку з відсутністю відповіді на терапію і розвитком рецидивів. Метою роботи було встановлення шляхів формування резистентності до терапії шляхом зіставлення особливостей кількісних та структурних аномалій хромосом на час встановлення діагнозу та рецидивах ГМЛ. Каріотипування проведено на клітинах кісткового мозку 14 пацієнтів на час встановлення діагнозу ГМЛ, співвідношення за статтю 1,0:1,0, середній вік становив 44,0±3,6 року; та 9 пацієнтів у рецидиві захворювання: співвідношення за статтю 1,0:0,8, середній вік 31,0±5,9 року. Аналіз результатів включав зіставлення особливостей формування каріотипів за структурою клонів, оцінювання клонів відносно плідності, збалансованих і незбалансованих структурних перебудов і частоти залучення хромосом до таких перебудов. У подальшому зробили реконструкцію формування етапів еволюції клональних аномалій хромосом і порівняли частоти груп цитогенетичного прогнозу. У результаті проведених досліджень визначена гетерогенність кількісних (моносомії, трисомії) і структурних збалансованих (транслокації, інверсії, інсерції) та незбалансованих аномалій хромосом (делеції, ізохромосоми, додатковий матеріал невстановленого походження, маркерні хромосоми) як на час встановлення діагнозу, так і рецидивах ГМЛ. Мозаїчні каріотипи майже в три рази частіше реєстрували при рецидивах, ніж на час встановлення діагнозу (100% проти 35,7%). На час встановлення діагнозу зареєстровано підвищений відсоток гіпердиплоїдних клонів (28,6%) за рахунок трисомій хромосом 2, 8×2, 13, 19, 20 та складних каріотипів (21,4%); до структурних перебудов частіше залучалася хромосома 17 (20,8%),

домінувала група проміжного цитогенетичного прогнозу (57,1%). У рецидивах до структурних перебудов частіше залучалися хромосоми 8 і 9 (по 17,6%) та домінувала група несприятливого цитогенетичного прогнозу (55,6%).

Abstract. Comparative characteristics of quantitative and structural chromosome abnormalities at the time of diagnosis and in relapses of acute myeloid leukemias. Andreieva S.V., Korets K.V., Skorokhod I.M., Hartovska I.R., Melnyk U.I. Acute myeloid leukemias (AML) are a heterogeneous group of neoplasms of hematopoietic tissue, to determine the subtypes of which cytomorphological and cytochemical methods, immunophenotyping, cytogenetic and molecular genetic studies are carried out. Numerous genetic studies have identified criteria for diagnosis and prognosis of the course of the disease, which play a decisive role in the algorithms for stratifying clinical risk groups, which in turn contributes to the choice of optimal treatment tactics. However, the effectiveness of chemotherapy may lose its importance due to the lack of response to therapy and the development of relapses. The aim of the work was to establish ways to form resistance to therapy by comparing the features of quantitative and structural chromosome abnormalities at the time of diagnosis and in relapse of AML. Karyotyping was performed on bone marrow cells of 14 patients at the time of diagnosis of AML, sex ratio 1.0:1.0, mean age 44.0±3.6 years and 9 patients in relapsed disease: sex ratio 1.0:0.8, mean age 31.0±5.9 years. The analysis of the results included a comparison of the features of karyotype formation by clone structure, assessment of clones in relation to ploidy, balanced and unbalanced structural rearrangements and the frequency of chromosome involvement in such rearrangements. Subsequently, the formation of the stages of clonal chromosome abnormalities evolution was reconstructed and the frequencies of the cytogenetic prognosis groups were compared. As a result of the studies, the heterogeneity of quantitative (monosomies, trisomies) and structural balanced (translocations, inversions, insertions) and unbalanced chromosome abnormalities (deletions, isochromosomes, additional material of unknown origin, marker chromosomes) were determined, both in diagnosis and in relapse of AML. Mosaic karyotypes were almost three times more likely to occur in relapses than at the time of diagnosis (100% vs. 35.7%). At the time of diagnosis, an increased percentage of hyperdiploid clones (28.6%) was registered due to trisomies of chromosomes 2, 8×2, 13, 19, 20 and complex karyotypes (21.4%); chromosome 17 (20.8%) was more often involved in structural rearrangements, the group of intermediate cytogenetic prognosis dominated (57.1%). In relapses, chromosomes 8 and 9 were more often involved in structural rearrangements (17.6% each) and the group of unfavorable cytogenetic prognosis dominated (55.6%).

Гострі мієлоїдні лейкемії (ГМЛ) – гетерогенні новоутворення кровотворної тканини, в основі розвитку яких є злаякісна трансформація стовбурової кровотворної клітини: мульти-, бі- або уніпотентних мієлоїдних клітин-попередників. Відповідно до нової класифікації ВООЗ ГМЛ (2022), на першому рівні розглядають захворювання, які класифіковані переважно на основі генетичних, геномних і молекулярних характеристик [1]. Визначення клональних кількісних та структурних хромосомних аномалій на час встановлення діагнозу ГМЛ є важливим критерієм для діагностики захворювання, класифікації та прогностичної стратифікації, адже цитогенетичні дослідження використовуються більше трьох десятиліть для вивчення генетичної основи виникнення ГМЛ [2]. Визначено широкий спектр хромосомних аномалій, що визначаються як діагностичні та прогностичні маркери при ГМЛ [1, 3]. Зіставлення цитогенетичних та молекулярно-генетичних характеристик з особливостями клінічного перебігу захворювання відтворені в групах генетичного прогнозу перебігу захворювання. Виділяють три групи цитогенетичного прогнозу: сприятливий – t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22) (незалежно від додаткових аномалій хромосом); проміжний – t(9;11)(p21.3;q23.3), а також аномалії, які не віднесені до груп сприятливого або несприятливого

прогнозу; несприятливий – t(6;9)(p23;q34.1), t(v;11q23.3), t(9;22)(q34.1;q11.2), inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2), -5/del(5q); -7, -17/аномалії(17p), комплексний та моносомальний каріотипи (включаючи випадки наявності другого клону зі сприятливим прогнозом) [4]. Тобто цитогенетичні дослідження на час встановлення діагнозу ГМЛ відіграють вирішальну роль в алгоритмах стратифікації груп клінічного ризику, що, у свою чергу, сприяє вибору оптимальної тактики лікування. Стратифікація пацієнтів за групами ризику і розвиток протоколів інтенсивної хіміотерапії (ХТ) покращили результативність лікування пацієнтів з ГМЛ як для вікової групи 15-29 років, так і для хворих старше 40 років [5].

Незважаючи на визначення груп цитогенетичного прогнозу перебігу ГМЛ, ефективність ХТ може втрачати своє значення у зв'язку з відсутністю відповіді на лікування і розвитком рецидивів. У механізмах розвитку рецидивів значну роль відіграють епігенетичні та генетичні зміни, які впливають на варіабельність і проліферативну активність аномальних клітин. Однак на сьогодні не існує повної картини формування механізмів рефрактерності до ХТ, що, у свою чергу, знижує ефективність лікування пацієнтів [6].

Мета дослідження – встановлення шляхів формування резистентності до терапії шляхом

зіставлення особливостей кількісних та структурних аномалій хромосом на час встановлення діагнозу та рецидивах ГМЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Цитогенетичні дослідження (каріотипування) було проведено на суспензії клітин кісткового мозку (КМ) 23 пацієнтів, з них на час встановлення діагнозу – 14 пацієнтів та у рецидиві ГМЛ – 9 пацієнтів. Аналіз розділили на декілька етапів: на першому – зіставляли особливості формування каріотипів за структурою клонів, на другому – оцінювали каріотипи відносно плідності, типів збалансованих і незбалансованих структурних перебудов та частоти залучення хромосом до таких перебудов. У подальшому зробили реконструкцію формування етапів еволюції клональних аномалій хромосом і насамкінець порівняли частоти груп цитогенетичного прогнозу. На час встановлення діагнозу ГМЛ за морфологічними ознаками 14 пацієнтів були розподілені таким чином: гостра мієлоїдна лейкемія без ознак диференціювання (M0) і гостра мієлоїдна лейкемія з мінімальним диференціюванням (M1) – по одному пацієнту, гостра мієлоїдна лейкемія з ознаками диференціювання (M2) і гостра промієлоцитарна лейкемія (M3) – по 3 пацієнти, гостра мієломоніцитарна лейкемія (M4) – 4 пацієнти, гостра монобластна/моноцитарна лейкемія (M5) – 2 пацієнти: співвідношення за статтю 1,0:1,0, середній вік становив 44,0±3,6 року. У гематологічній характеристиці обстежених середній вміст лейкоцитів становив $(19,8 \pm 4,6) \times 10^9/\text{л}$, еритроцитів – $(2,4 \pm 1,7) \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобіну – 70,4±8,9 г/л, тромбоцитів – $(39,6 \pm 6,7) \times 10^9/\text{л}$, бластних клітин у периферичній крові – 46,1%±7,1%. У рецидиві захворювання досліджували каріотипи 9 пацієнтів (M0- – 1 пацієнт, M2- – 3, M4- та M5- по 2, гостра монобластна лейкемія, яка характерна для молодих пацієнтів зі гепатоспленомегалією і лімфоденопатією (M5a) – 1 пацієнт): співвідношення за статтю 1,0:0,8, середній вік 31,0±5,9 року ($p < 0,014$). Діагноз встановлювали у відділі імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України та приватних медичних лабораторіях України.

Підставою для підтвердження рецидиву при ГМЛ слугували наявність більше 5,0% бластних клітин у КМ та констатація мінімального залишкового захворювання (M33) $> 0,0001$ - $0,0002\%$ (методом імунофенотипування) та/або наявність екстрамедулярного ураження аномальними клітинами.

Пацієнти з ГМЛ проходили лікування за протоколом «7+3» та протирецидивну ХТ: FLAG-IDA [7].

Дослідження проводили з дотриманням морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинного законодавства України (висновок комітету з медичної етики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України» (м. Київ), протокол № 13 від 19.11. 2024 р.). Одним з критеріїв була наявність письмової поінформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Каріотипування проводили на препаратах метафазних хромосом клітин кісткового мозку, диференційно зафарбованих за GTG-методом. Препарати готували за загальноприйнятою методикою [8]. Зареєстровані хромосомні аномалії описували відповідно до міжнародної номенклатури хромосом людини ISCN 2020 [9]. У дослідженні враховували тільки клональні аномалії хромосом. Нормальним вважали каріотип, коли не менше ніж у 20 проаналізованих і в 10 каріотипованих метафазних пластинках не було виявлено аномалій хромосом.

Каріотипи клітин КМ за структурою клонів були згруповані таким чином: аномальний (один клон з кількісними або структурними аномаліями хромосом (A)), аномальний та нормальний (A/N), аномальний та біятетраплоїдний (A/4n), аномальний, біятетраплоїдний та нормальний (A/4n/N), еволюція клональних аномалій (E).

Гіпердиплоїдним вважали клон, який містить 47 і більше хромосом, гіподиплоїдним – 45 і менше хромосом. Складний каріотип визначався як реєстрація ≥ 3 клональних хромосомних аномалій одночасно в одному каріотипі [10]. Моносомальний каріотип – це каріотип з двома або більше аутосомними моносоміями або однією аутосомною моносомією та однією або декількома структурними аномаліями хромосом, такими як -5/del(5q), -7/del(7q), аномаліями із залученням короткого плеча хромосоми 12p та короткого плеча хромосоми 17p, -18/del(18q), -20/del(20q), inv(3)/t(3;3), складним каріотипом [11, 12].

Усі каріотипи були розподілені на групи цитогенетичного прогнозу відповідно до нової класифікації ВООЗ (2022) [1].

Каріотипування проводили за допомогою мікроскопів Olympus BX40 та Nikon Eclipse Ci. Зображення аналізували за допомогою програми Lucia версія 3.1. Електронну базу даних створювали й обчислювали в програмі Excel® 2016 (Microsoft). Кількісні показники наведені як абсолютні числа та відсотки (n (%)). Відмінності вважали достовірними за $p < 0,05$

[13], а статистично незначущими показники вважали при $p > 0,05$ [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні виконання каріотипування віднесено до базових лабораторних досліджень. Численні дослідження виявили широкий спектр кількісних та структурних аномалій хромосом і їх зв'язок з морфологічними підтипами ГМЛ. Структурні аномалії хромосом, які одночасно реєструються при ГМЛ, пов'язані морфологією і прогнозом перебігу захворювання [1], зафіксовані в половині каріотипів на час встановлення діагнозу

і в 55,5% – у рецидиві ГМЛ. Транслокація $t(8;21)(q22;q22)$ реєструвалася тільки при М2-ГМЛ (на час встановлення діагнозу № 4, 5, у рецидиві № 3, 4); $t(15;17)(q24;q21)$ – у всіх випадках М3-ГМЛ (№ 6-8), що відповідає М3-ГМЛ; а $t(11;16)(q23;p13)$ із залученням смужки 11q23 (ген *KMT2A*) – при М4-ГМЛ (на час встановлення діагнозу № 10, у рецидиві № 6); інверсія $inv(16)(p13q22)$ – при М5-ГМЛ (на час встановлення діагнозу № 13), у рецидиві М4-ГМЛ (№ 5). У решти каріотипів клони мали неспецифічні кількісні та/або структурні аномалії хромосом (табл. 1).

Таблиця 1

Каріотипи клітин КМ на час встановлення діагнозу та рецидивах ГМЛ

№ з/п	Вік (р.)	Підтип ГМЛ	Каріотипи
			встановлення діагнозу
1	28	M0	46,XY[20]
2	62	M1	46,XX[20]
3	49	M2	46,XX,der(5)t(5;11)(q13;p13)del(5)(q31)[11]/40~46,idem,-13,-16,+mar1,+mar2,+r(?)[cp9]
4	61	M2	46,XX,ins(7;2)(q35;q32q36),t(8;21)(q22;q22)[8]
5	38	M2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[20]
6	38	M3	47,XY,+8,t(15;17)(q24;q21)[20]
7	21	M3	46,XX,t(15;17)(q24;q21)[12]
8	56	M3	46,XY,t(15;17)(q24;q21)[20]
9	54	M4	46,XY[20]
10	59	M4	46,XY,del(5)(q22),t(11;16)(q23;p13),der(11)t(11;16)del(16)(p13)add(11)(q23),add(17)(q10)[17]/88<4n>,idem×2[3]
11	53	M4	46,XX,del(20)(q11)[5]/47,XX,+13,del(20)(q11)[9]/46,XX[6]
12	41	M4	41~45,X,-X,+2,-16,i(17)(q10),+20,-21,+mar[cp11]/4n±[3]/46,XY[6]
13	29	M5	47,XX,inv(16)(p13q22),+19 [20]
14	29	M5	47,XY,+8[10]/46,XY[10]

продовження таблиці 1

№ з/п	Вік (р.)	Підтип ГМЛ	Каріотиби
			встановлення діагнозу
			Рецидиви
1	31	M0	47,XY,del(5)(q31),del(7)(q22),+17[cp16]/48,XY,+11,+17[cp2]/4n±[2]
2	19	M2	46,XX,del(8)(q24)[4]/4n±[5]/46,XX[11]
3	28	M2	46,XY[15]/4n±[3] → 46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22)[14]/46,XY[6]
4	32	M2	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[6]/4n±[2]/46,XX[6] → 46,XX,t(8;21)(q22;q22)[6]/4n±[3]/46,XX[11]
5	45	M4	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[16]/46,XY,t(9;22)(q34;q11.2), inv(16)(p13q22)[9]
6	31	M4	46,XX,t(11;16)(q23;p13.3)[18]/4n±[2]
7	34	M5	41~44,XX,t(5;12)(q33;p12),-7,-8,-12[cp13]/4n±[2]/ 46,XX[5]
8	27	M5	46,XY,del(9)(q22)[2]/85<4n>,XXYY[2]/46,XY[16]
9	31	M5a	44,XX,-4,-8,i(17)(q10)[1]/4n±[4]/46,XX[25]

Частота складних каріотипів майже тотожна в обох групах: на час встановлення діагнозу – 21,4% (№ 3, 10, 12), у рецидиві захворювання – 22,2% (№ 1, 5). У свою чергу, отримані результати перевищували майже вдвічі дані літературних джерел (10,0-12,0) [15].

Моносомальний каріотип у результаті моносомій хромосом 16 і 21 виявлено на час встановлення діагнозу (№ 12) в одному випадку (7,1%), що збігається з результатами інших досліджень (межі варіюють від 6,0% до 20,0%), та несуттєво

перевищує такий у рецидиві ГМЛ (22,2%, № 7, 9). Усі моносомальні каріотиби у рецидиві ГМЛ формувалися за рахунок моносомій хромосом 7, 8, 12 (№ 7) та 4 і 8 (№ 9). Окрім того, до структурних перебудов було залучено коротке плече хромосоми 12, що збігалось з переліком хромосом, які залучаються до структурних аномалій хромосом при формуванні моносомального каріотипу (№ 7) [12].

Аналіз каріотипів було розпочато з оцінювання каріотипів за структурою клонів (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл каріотипів за структурою клонів на час встановлення та рецидивах ГМЛ

Каріотиби за структурою клонів	ГМЛ	
	Встановлення діагнозу	Рецидиви
	n (%)	n (%)
H	3 (21,4)	0
A	7 (42,8)	0
A/H	1 (7,1)	1 (11,1)
A/4n	1 (7,1)	1 (11,1)
A/4n/H	1 (7,1)	5 (55,6)
E	2 (14,3)	2 (22,2)



На час встановлення діагнозу ГМЛ були зареєстровані каріотиби, в яких були відсутні видимі кількісні та/або структурні аномалії хромосом (21,4%) (№ 1, 2, 9), аномальний клон (А) реєстрували в 42,8% каріотипів (№ 4-8, 13). Частота мозаїчних каріотипів становила 35,7% (№ 3, 10-12, 14).

У рецидивах ГМЛ усі каріотиби були представлені мозаїчними формами, що в три рази перевищило такий показник на час встановлення діагнозу (100% і 35,7% відповідно). Серед мозаїчних домінували каріотиби з аномальних, біятетраплоїдних клонів та цитогенетично нормальних каріотипів (A/4n/N) (55,6%) (№ 2, 4, 7-9).

Відповідно до нашої вибірки на час встановлення діагнозу зафіксовано підвищений відсоток каріотипів з клональними аномаліями хромосом

порівняно з літературними джерелами (78,6% проти 50,0-60,0%) [11]. Особливістю каріотипів у рецидивах захворювання була відсутність самостійних цитогенетично нормальних каріотипів.

На час встановлення діагнозу ГМЛ частіше реєстрували диплоїдні каріотиби, які формувалися з клонів без видимих структурних аномалій хромосом або клонів зі збалансованими структурними перебудовами (42,8%) (№ 1, 2, 6, 7-9), псевдодиплоїдні – були виявлені у 28,6% випадках та формувалися за рахунок делецій (№ 3, 4, 10, 11) (табл. 3). Порівняння клонів за рівнем плідності проводили з урахуванням наявності неспоріднених клонів, які виявлені по одному каріотипу на час встановлення діагнозу (№ 3).

Таблиця 3

Розподіл клонів відносно плідності на час встановлення діагнозу та рецидивах ГМЛ

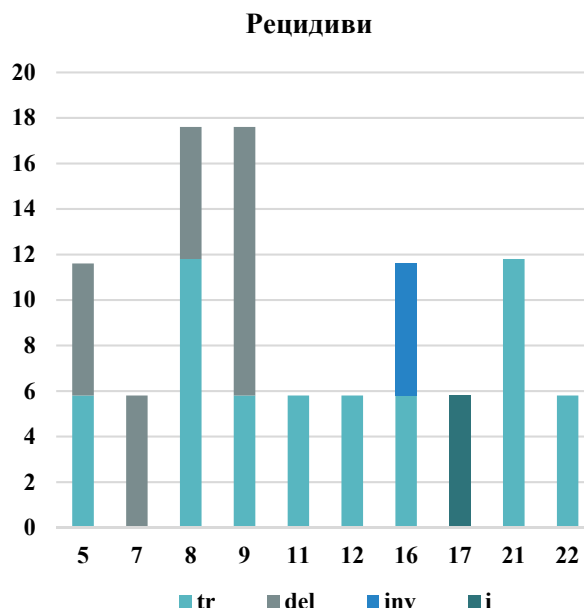
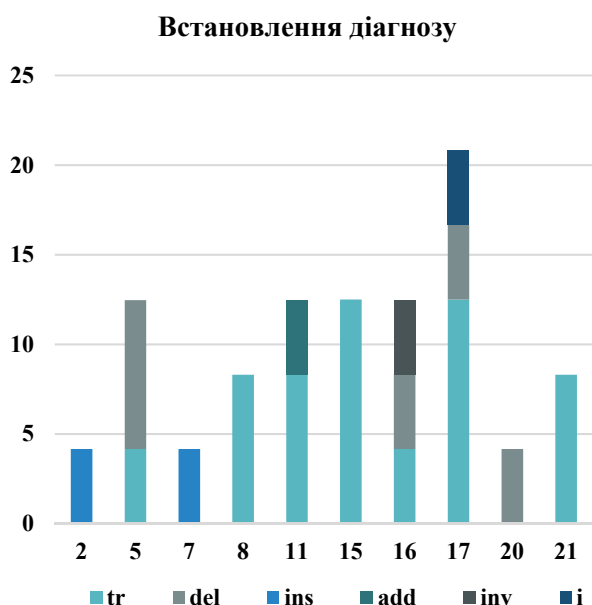
Рівень плідності	ГМЛ	
	Встановлення діагнозу	Рецидиви
	n (%)	n (%)
Диплоїдний	6 (42,8)	3 (33,3)
Псевдодиплоїдний	2 (14,3)	3 (33,3)
Гіпердиплоїдний	4 (28,6)	1 (11,1)
Гіподиплоїдний	3 (21,4)	2 (22,2)

Гіпердиплоїдні клони не є типовим явищем при ГМЛ, частота їх становить до 2,0% випадків за літературними джерелами. У нашій вибірці гіпердиплоїдні клони формувалися за рахунок трисомій хромосом 2, 8×2, 13, 19, 20. Відповідно до опублікованих даних у більшості випадків до формування гіпердиплоїдних клонів залучалися трисомії хромосом 8, 21 та 22 [16], тобто за трисоміями збіглась тільки хромосома 8. Гіподиплоїдні клони виявлені у 21,4% випадках за рахунок моносомій хромосом 13, 16×2, 21 і статевих хромосом X, Y (№ 3, 5 12). На час встановлення діагнозу ГМЛ гіподиплоїдні клони реєструються в незначному відсотку випадків та переважно асоціюються з моносоміями хромосом 5, 7 та 17; втратою статевих хромосом у клонах з t(8;21)(q22;q22.1) [17]. Отримані результати збіглися з останньою тезою, а саме: виявлення каріотипу зі збалансованою транслокацією t(8;21)(q22;q22.1) та моносомією за статевою хромосомою Y.

У рецидивах захворювання домінували диплоїдні та псевдодиплоїдні клони (по 33,3% відповідно). Гіпердиплоїдний клон був сформований за рахунок трисомій хромосом 11 і 17 (№ 1), гіподиплоїдні – моносомій хромосом 4, 7, 8×2 (№ 7, 9).

Аналіз спектра структурних перебудов та залучених хромосом як на час встановлення діагнозу, так і у рецидивах показано на рисунку.

Відсоток структурних аномалій хромосом як збалансованих (транслокації, інверсія), так і незбалансованих (делеції, ізохромосома, інсерція, додатковий матеріал невстановленого походження, маркерні хромосоми), реєструвався на рівні 50,0%. Частіше реєстрували транслокації (43,7%), у свою чергу делеції були зафіксовані у 25,0% випадків, додатковий матеріал невстановленого походження 12,5% та ізохромосома, інверсія, інсерція – по 6,3%. До формування аномальних клонів були залучені хромосоми 10 пар, а саме: 2, 5, 7, 8, 11, 15-17, 20 та 21, частіше – це була хромосома 17 (20,8%).



Спектр клональних структурних перебудов хромосом на час встановлення діагнозу та рецидивах ГМЛ

У рецидивах ГМЛ збалансовані та незбалансовані структурні аномалії хромосом реєструвались порівну (по 6 випадків). Серед незбалансованих аномалій частіше виявляли делеції (41,7%) та ізохромосому (8,3%), а серед збалансованих – транслокації (41,7%), а також перичентричну інверсію (8,3%). До структурних перебудов було залучено 8 пар хромосом: 5, 7, 8, 9, 11,

12, 16 та 22. Частіше до структурних перебудов залучалися хромосоми 8 і 9 (по 17,6%).

Також на час встановлення діагнозу (№ 3, 11) та в стані рецидиву (№ 1, 3, 5) була виявлена еволюція клональних аномалій хромосом (у 14,3% та 22,2% відповідно). З метою реконструкції механізмів у становленні цього феномену було проведено кодування аномалій:

Каріотип з/п	Встановлення діагнозу
	3
11	$del(A) \Rightarrow del(A),+B$
Рецидиви	
1	$del(A),del(B),+C \Rightarrow +C,+D$
5	$t(A;B) \Rightarrow t(A;B),inv(C)$

Так, у каріотипі № 3 на час встановлення діагнозу ускладнення первинного клону з похідною хромосоми 5 ($der(5)$) відбулось за рахунок моносомії хромосом 13 і 16, двох маркерних та однієї кільцевої хромосоми; у каріотипі № 11 – ускладнення первинної незбалансованої структурної аномалії $del(20)(q11)$ супроводжувалось появою трисомії хромосоми 13.

У рецидивах захворювання в каріотипі № 1 виявлено два незбалансованих клони:

47,XY, $del(5)(q31),del(7)(q22),+17/48,XY,+11,+17$, які поєднувала між собою трисомія хромосоми 17, інші аномалії були різними. У каріотипі № 5 до збалансованої транслокації $t(9;22)(q34;q11.2)$ у другому клоні додалась збалансована перичентрична інверсія $inv(16)(p13q22)$, тобто всі перебудови були збалансованими.

Окрім того, на час встановлення діагнозу привертає увагу залучення декількох подій у формуванні похідної хромосоми в результаті

однієї збалансованої та однієї незбалансованої структурних перебудов, а саме:

der(5)t(5;11)(q13;p13)del(5)(q31) та der(11)t(11;16)(q23;p13)del(16)(p13)add(11)(q23).

Таким чином, еволюція клональних аномалій формувалась за рахунок первинних збалансованих структурних перебудов (транслокацій) та ускладнювалася делеціями в одній з похідних хромосом. Тобто, можна зробити припущення про те, що,

незалежно від етапу захворювання, еволюція геному аномальних гемопоетичних клітин зазвичай призводить до поглиблення дисбалансу генетичного матеріалу.

Кінцевим етапом аналізу отриманих даних було групування за результатами цитогенетичних досліджень усіх каріотипів за групами цитогенетичного прогнозу (табл. 4).

Таблиця 4

Розподіл каріотипів за групами цитогенетичного прогнозу на час встановлення діагнозу та рецидивах ГМЛ

Група прогнозу	Встановлення діагнозу	Рецидиви
	n (%)	n (%)
Сприятлива	1 (7,2)	1 (11,1)
Проміжна	8 (57,1)	3 (33,3)
Несприятлива	5 (35,7)	5 (55,5)

Так, було визначено, що на час встановлення діагнозу домінувала група проміжного цитогенетичного прогнозу (57,1%), а у рецидиві захворювання – несприятливого (55,5%).

Зіставлення результатів каріотипування з відповіддю на ХТ показало такі особливості: група сприятливого цитогенетичного прогнозу (№ 13) – ремісія; група проміжного цитогенетичного прогнозу – у половини пацієнтів зареєстрована рефрактерність до ХТ (№ 3, 5, 7, 14), а в трьох (№ 8, 9, 11) – ремісія; група несприятливого прогнозу – № 1, 2, 10 – рефрактерність до ХТ. Інформація стосовно трьох пацієнтів (№ 4, 6, 12) – відсутня. Пацієнти з групи рецидивів ГМЛ були рефрактерними до протирецидивної ХТ. Отримані результати потребують подальшого спостереження.

ВИСНОВКИ

1. На час встановлення діагнозу та у рецидивах гострих мієлоїдних лейкемій визначена гетерогенність кількісних (моносомії, трисомії) і структурних збалансованих аномалій хромосом (транслокації, інверсії) та незбалансованих (делеції, додатковий матеріал невстановленого походження, ізохромосоми, інсерція, маркерні хромосоми).

2. На час встановлення діагнозу показано підвищений відсоток гіпердиплоїдних клонів

(28,6%) за рахунок трисомій хромосом 2, 8×2, 13, 19, 20 і складних каріотипів (21,4%); до структурних аномалій хромосом частіше залучалася хромосома 17 (20,8%) та домінувала група проміжного цитогенетичного прогнозу (57,1%).

3. Мозаїчні каріотиби реєстрували в три рази частіше у рецидивах, ніж на час діагнозу гострих мієлоїдних лейкемій (100% і 35,7% відповідно).

4. До структурних аномалій частіше залучалися хромосоми 8 і 9 (по 17,6%), та переважала група несприятливого прогнозу (55,6%).

5. Еволюція геному аномальних гемопоетичних клітин, незалежно від стадії захворювання, призводить до поглиблення дисбалансу генетичного матеріалу.

Внески авторів:

Андреева С.В. – концептуалізація, дослідження, написання – рецензування та редагування;

Корець К.В. – дослідження, курація даних, написання – рецензування та редагування;

Скороход І.М. – редагування;

Гартовська І.Р. – курація даних;

Мельник У.І. – курація даних.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

REFERENCES

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumors: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jun;36(7):1703-19. doi: <http://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
2. Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. 2004 Jun;18(2):115-36. doi: [http://doi.org/10.1016/S0268-960X\(03\)00040-7](http://doi.org/10.1016/S0268-960X(03)00040-7)
3. Desai RH, Zandvakili N, Bohlander S. Dissecting the genetic and non-genetic heterogeneity of acute myeloid leukemia using next-generation sequencing and in vivo models. *Cancer (Basel)*. 2022 Apr;14(9):2182. doi: <http://doi.org/10.3390/cancers14092182>
4. Acute myeloid leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Evidence Blocks. Version 3. 2024 [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 16]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/
5. Thol F, Ganser A. Treatment of relapsed acute myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Jun;21(8):66. doi: <http://doi.org/10.1007/s11864-020-00765-5>
6. Hackl H, Astanina K, Wieser R. Molecular and genetic alterations associated with therapy resistance and relapse of acute myeloid leukemia. *Journal of hematology & oncology*. 2017 Feb;10(1):51. doi: <http://doi.org/10.1186/s13045-017-0416-0>
7. [Acute myeloid leukemia. Evidence-based clinical guidelines. Ministry of Health of Ukraine]. [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 16]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/2023_kn-gml.pdf
8. Silva M, Leeuw N, Mann K, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *European Journal of Human Genetics*. 2018 Jan;27(1):16. doi: <http://doi.org/10.1038/s41431-018-0244-x>
9. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature: Karger AG, Basel; 2020. 163 p.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep;140(11):1200-28. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
11. Kurzer JH, Weinberg OK. Updates in molecular genetics of acute myeloid leukemia. *Seminars in diagnostic pathology*. 2023 May;40(3):140-51. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2023.04.002>
12. Anelli L, Pasciolla C, Zagaria A, et al. Monosomal karyotype in myeloid neoplasias a literature review. *Onco Targets Ther*. 2017 Apr;10:2163-71. doi: <http://doi.org/10.2147/OTT.S133937>
13. Dwivedi AK. How to write statistical analysis section in medical research. *J Investig Med*. 2022 Dec;70(8):1759-70. doi: <https://doi.org/10.1136/jim-2022-002479>
14. White NM, Balasubramaniam T, Nayak R, Barnett AG. An observational analysis of the trope "A p-value of < 0.05 was considered statistically significant" and other cut-and-paste statistical methods. *PLoS ONE*. 2022;17(3):e0264360. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264360>
15. Mrozek K, Eisfeld A, Kohlschmidt J, et al. Complex karyotype in de novo acute myeloid leukemia: typical and atypical subtypes differ molecularly and clinically. *Leukemia*. 2019 Jul;33(7):1620-34. doi: <http://doi.org/10.1038/s41375-019-0390-3>
16. Ansar Z, Alam H, Shariq M, et al. Acute myeloid leukemia with hyperdiploidy. AMP case report. *CAP TODAY [Internet]*. 2024 Mar [cited 2025 Mar 16]:1-3. Available from: https://www.amp.org/AMP/assets/File/clinical-practice/0324_26-27 AMPcase-Ansar-reprint_HiRes.pdf?pass=98
17. Yeh W, Tirado C. Hypodiploidy in AML. *J Assoc Genet Technol*. 2021;47(3):122-6. PMID: 34491230

Стаття надійшла до редакції 03.12.2024;
затверджена до публікації 09.05.2025

